



SERVIER 408

\* \* \* \* \*

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

\* \* \* \* \*

Applicants: Lucile Vaysse-Ludot, et al.  
Serial No.: 10/669,738  
Filed : September 24, 2003  
Title : Process for the industrial synthesis of the methyl diester of 5-amino-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, and application to the synthesis of bivalent salts of ranelic acid and their hydrates.

\* \* \* \* \*

HON. COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS  
WASHINGTON, D.C. 20231

CLAIM TO PRIORITY AND FILING OF PRIORITY DOCUMENT  
UNDER 37 CFR § 1.55 AND 35 USC § 119

Sir:

Herewith please find a certified copy of French priority application Serial No. 02 11764 filed September 24, 2002, and certified translation thereof into English, the right of priority of which was claimed upon filing of the above-identified application, and which claim is hereby repeated.

Respectfully submitted,  
THE FIRM OF HUESCHEN & SAGE

By:

G. PATRICK SAGE, ATTORNEY

Dated: February 18, 2004.

**Customer No. 25,666**

500 Columbia Plaza  
350 East Michigan Ave.  
Kalamazoo, MI 49007  
(616) 382-0030

Enclosures: Certified copy of French priority application Serial No. 02 11764,  
Certified translation thereof into English, and  
Return postal card receipt.

CERTIFICATE OF MAILING UNDER 37 CFR 1.8(a)

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first-class mail in an envelope addressed to Commissioner of Patents and Trademarks, Alexandria, VA 22313-1450, on this date.

HUESCHEN AND SAGE

Dated: February 18, 2004



100-100-100-100-100



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



1

2



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260399

<b>REMISE DE PIÈCE</b> <b>DATE</b> 24 SEPT 2002 <b>LIEU</b> 75 INPI PARIS <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE</b> PAR L'INPI 0211764 24 SEP. 2002		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) 12911-P1			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de synthèse industriel du diester méthylique de l'acide 5-amino-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et application à la synthèse des sels bivalents de l'acide ranélique et de leurs hydrates			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

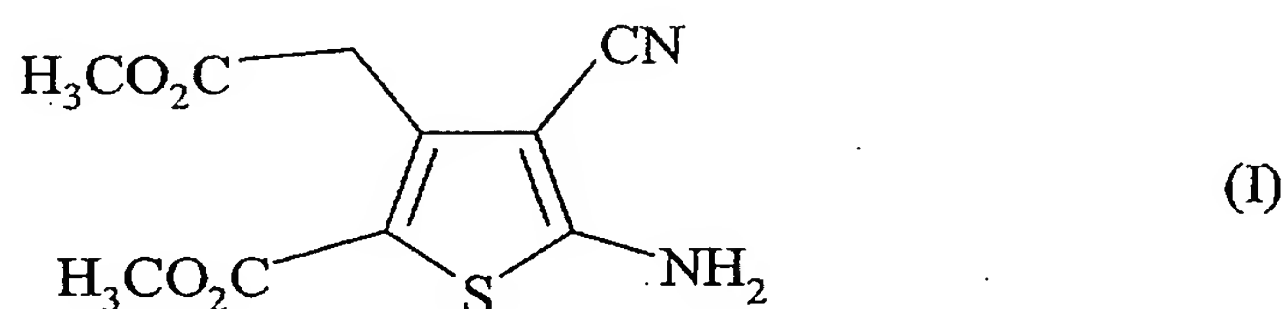
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>24 SEPT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0211764</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		12911-PI	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		JAGUELIN-GUINAMANT	
Prénom		Sylvie	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 	

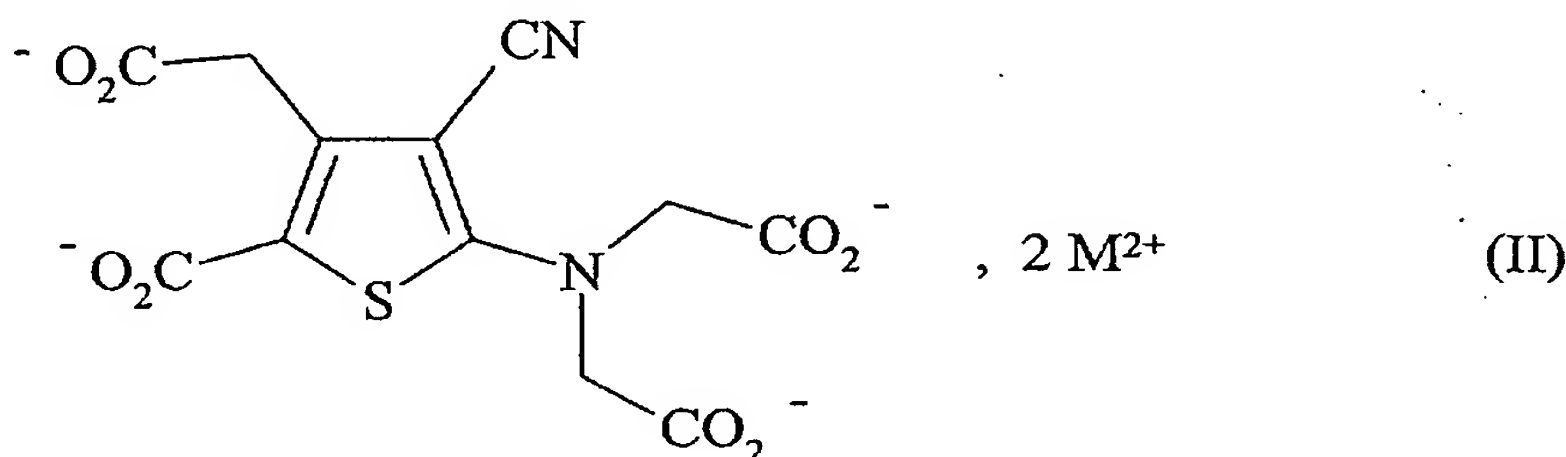
La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du diester méthylique de l'acide 5-amino-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et son application à la production industrielle des sels bivalents de l'acide ranélique et de leurs hydrates.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industriel du dérivé de formule (I) :



Le composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention est utile dans la synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium de formule (II) :



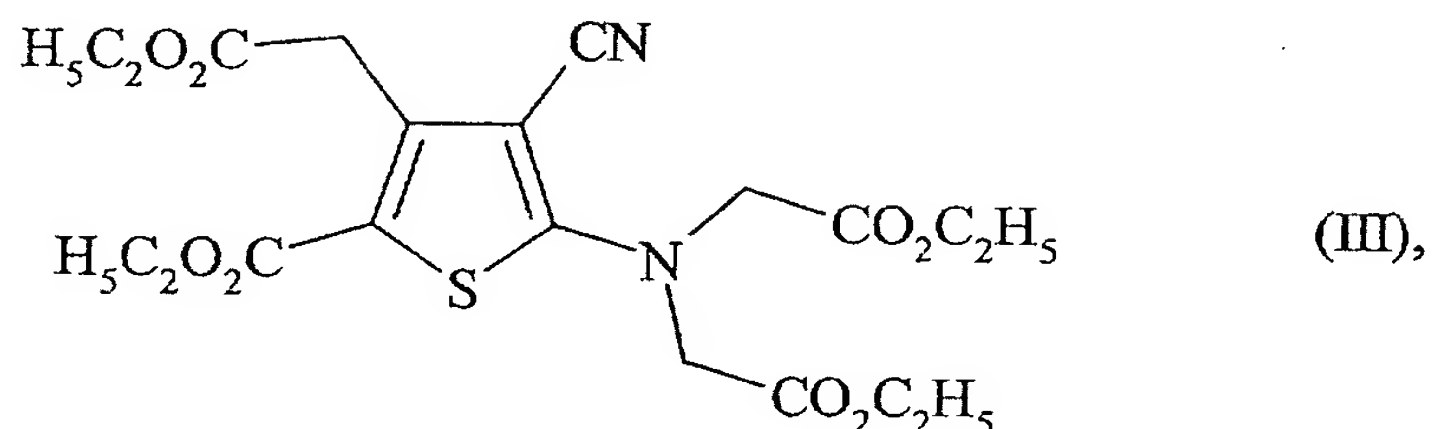
dans laquelle M représente le strontium, le calcium ou le magnésium,

et des hydrates desdits sels.

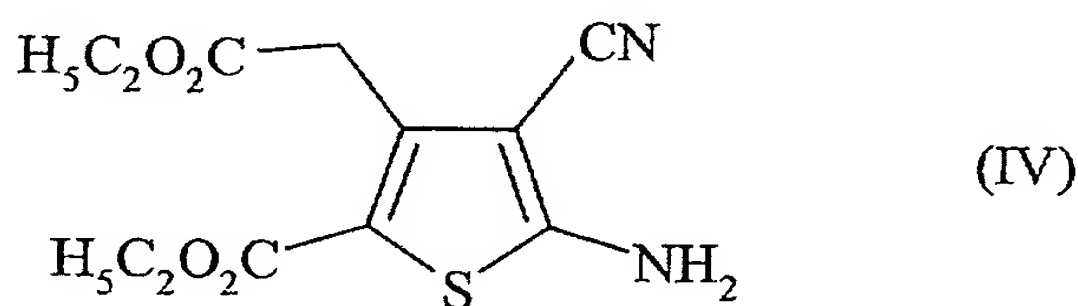
Les sels bivalents de l'acide ranélique possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui rendent ces composés utiles dans le traitement des maladies osseuses.

Les sels bivalents de l'acide ranélique, et plus particulièrement le ranélate de strontium, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

Ce brevet décrit l'accès au ranélate de strontium à partir du tétraester éthylique de formule (III) :



lui même accessible à partir du diester éthylique de formule (IV) :



L'accès à l'intermédiaire de formule (IV) a été décrit dans la publication Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792 et dans la publication J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp. 39-46, par réaction entre le 3-oxoglutarate de diéthyle, le malononitrile et le soufre dans l'éthanol, en présence de morpholine ou de diéthylamine.

10 Ce procédé présente l'avantage d'utiliser des matières premières aisément accessibles, et d'être simple à mettre en œuvre, mais, transposé à l'échelle de quelques centaines de kg, il ne permet pas d'obtenir le composé de formule (IV) avec un rendement supérieur à 70 %.

15 Or, compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique du ranélate de strontium et des tonnages réalisés, il était important de pouvoir accéder à un diester de l'acide 5-amino-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique de pureté excellente, avec un rendement au moins égal à 77 %, reproductible à l'échelle industrielle.

La Demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse industriel performant, permettant d'obtenir le diester méthylique de formule (I) avec un rendement au

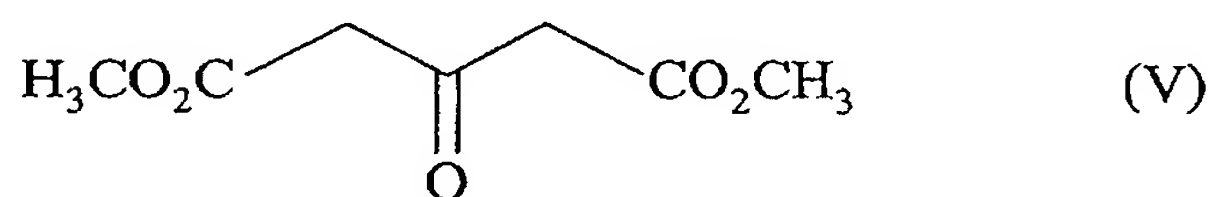


moins égal à 77 % et une pureté supérieure à 97 %.

Le composé de formule (I) ainsi obtenu est particulièrement utile dans la synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium et des hydrates desdits sels, et plus particulièrement du ranélate de strontium et de ses hydrates. Il est alors mis en réaction avec un ester de l'acide bromoacétique, pour conduire au tétraester correspondant, qui est alors transformé en acide ranélique ou en l'un de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I),

caractérisé en ce que l'on met en réaction le 3-oxoglutarate de diméthyle de formule (V) :



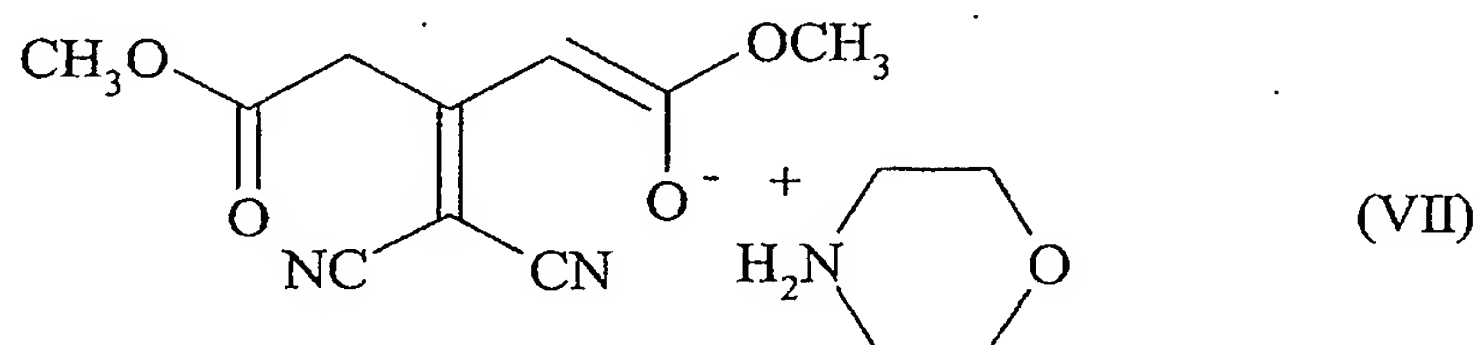
avec le malononitrile de formule (VI) :



dans le méthanol,

en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (V),

pour conduire au composé de formule (VII) :



que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en-quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (V),

que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,

et que l'on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu par précipitation en présence d'eau, suivie d'une filtration.

Le procédé, ainsi amélioré par l'utilisation de ces conditions très spécifiques, et notamment par la formation intermédiaire du composé de formule (VII), éventuellement isolable, permet d'obtenir le composé de formule (I) avec une excellente pureté et un rendement reproductible à l'échelle de quelques centaines de kg et au moins égal à 77 %, ce qui représente un gain de rendement capital, compte-tenu des tonnages importants de ranélate de strontium produits.

De façon préférentielle, la quantité de méthanol est comprise entre 1 et 3 ml par gramme de composé de formule (V).

La température de réaction entre les composés de formule (V) et (VI) est de préférence inférieure à 50°C.

Le temps de réaction au reflux après addition du soufre est préférentiellement compris entre 1 h 30 et 3 h.

Le 5-amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle de formule (I) et l'intermédiaire de formule (VII) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du ranélate de strontium, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

**EXEMPLE 1 : 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.**

Charger dans un réacteur 400 kg de 3-oxoglutarate de diméthyle, 158 kg de malononitrile et 560 l de méthanol, puis, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, 199,6 kg de morpholine.

Charger ensuite 73,6 kg de soufre, puis amener le mélange au reflux.

Après 2 h de réaction, couper le reflux, ajouter de l'eau jusqu'à précipitation. Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

Le 5-amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle est ainsi obtenu avec un rendement de 77 % et une pureté chimique de 98 %.

**EXEMPLE 2 : 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.**

Charger dans un réacteur 400 kg de 3-oxoglutarate de diméthyle, 158 kg de malononitrile et 560 l de méthanol, puis, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, 199,6 kg de morpholine.

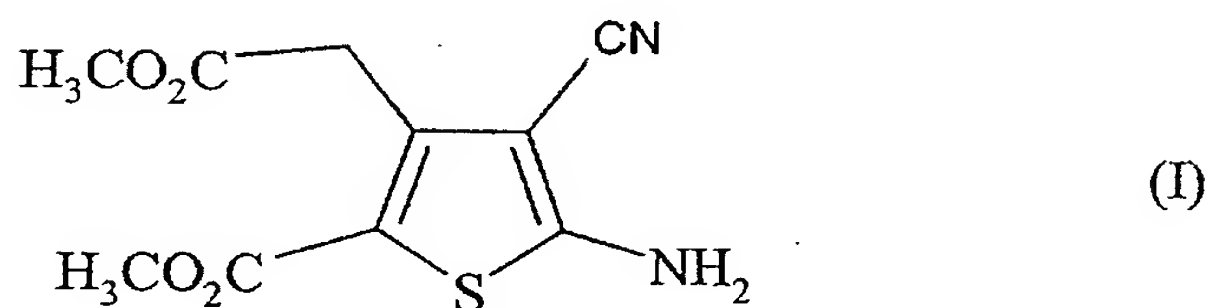
Le composé de formule (VII) ainsi obtenu, ou sel d'addition du 3-(dicyanométhylène)-5-hydroxy-5-méthoxy-4-penténoate de méthyle avec la morpholine, est isolé par filtration après refroidissement du milieu, puis mis en réaction dans le méthanol avec 73,6 kg de soufre.

Le mélange est ensuite amené au reflux.

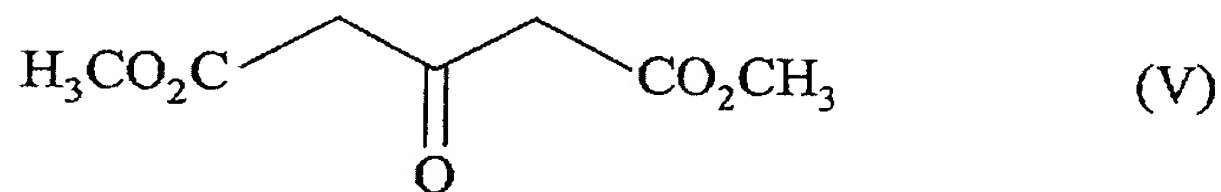
Après 2 h de réaction, couper le reflux, ajouter de l'eau jusqu'à précipitation. Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

**REVENDICATIONS**

1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



caractérisé en ce que l'on met en réaction le 3-oxoglutarate de diméthyle de formule (V) :



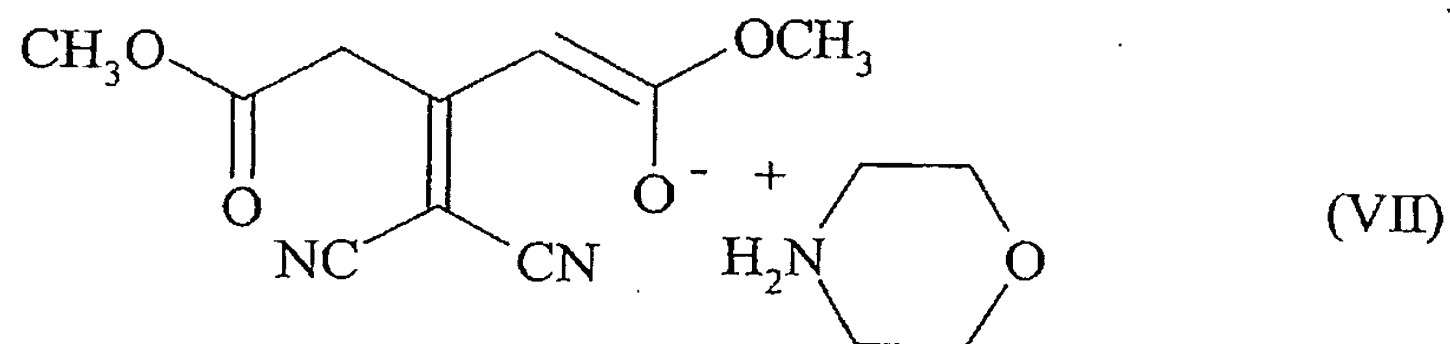
avec le malononitrile de formule (VI) :



dans le méthanol,

en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (V),

pour conduire au composé de formule (VII) :



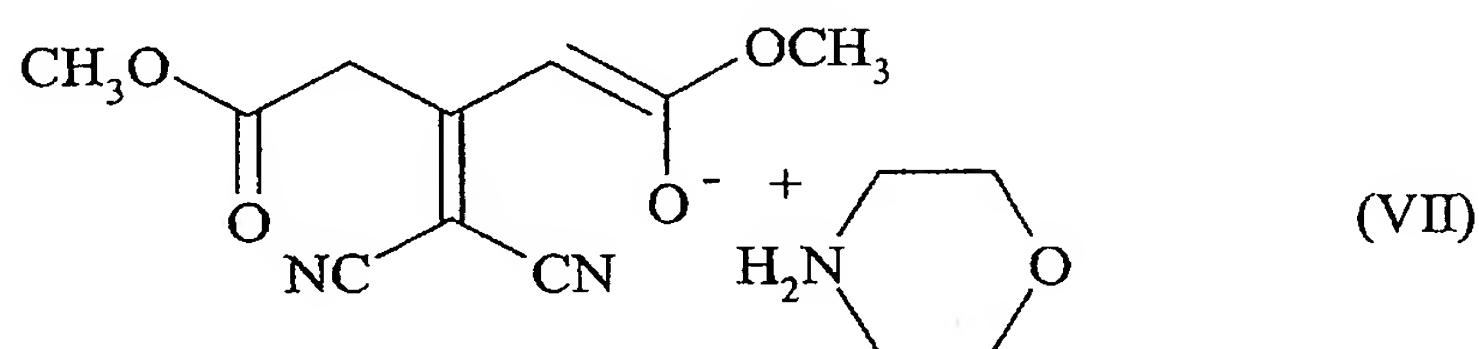
que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par

mole de composé de formule (V),

que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,

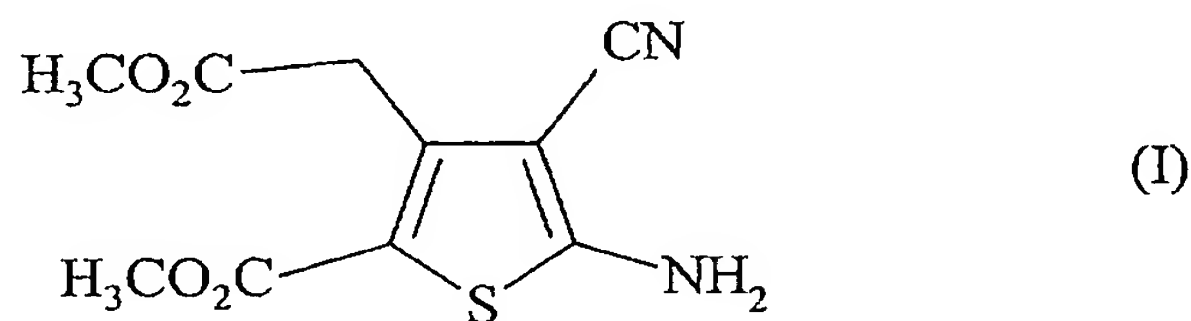
et que l'on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu par précipitation en présence d'eau, suivie d'une filtration.

- 5 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de méthanol est comprise entre 1 et 3 ml par gramme de composé de formule (V).
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la température de réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est inférieure à 50°C.
- 10 4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le temps de réaction au reflux après addition du soufre est compris entre 1 h 30 et 3 h.
5. 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.
6. Composé de formule (VII) :



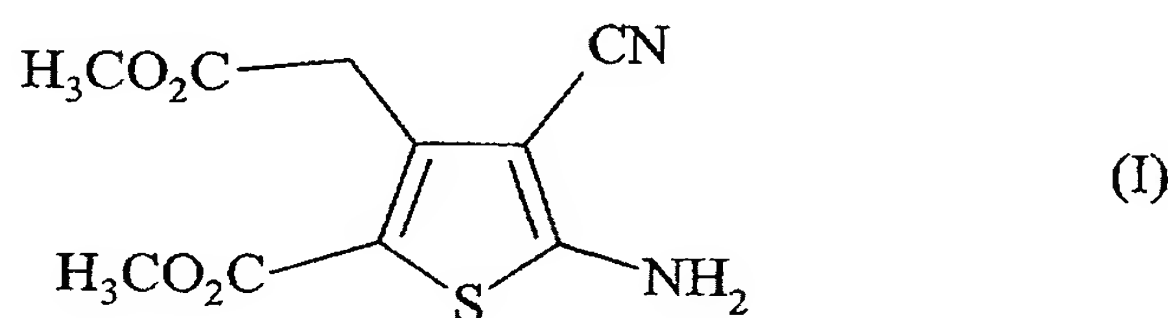
15

7. Procédé de synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium et des hydrates desdits sels, à partir d'un composé de formule (I) :



que l'on met en réaction avec un ester de l'acide bromoacétique, pour conduire au tétraester correspondant, que l'on transforme en acide ranélique ou en l'un de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

8. Procédé de synthèse du ranélate de strontium et de ses hydrates, à partir d'un composé de formule (I) :



que l'on met en réaction avec un ester de l'acide bromoacétique, pour conduire au tétraester correspondant, que l'on transforme en ranélate de strontium, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		12911-PI	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02M 764	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de synthèse industriel du diester méthylique de l'acide 5-amino-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et application à la synthèse des sels bivalents de l'acide ranélique et de leurs hydrates			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		VAYSSE-LUDOT	
Prénoms		Lucile	
Adresse	Rue	150, route de Rançon	
	Code postal et ville	76490	SAINT-WANDRILLE-RANCON (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LECOUVE	
Prénoms		Jean-Pierre	
Adresse	Rue	93, rue du Docteur Vigné	
	Code postal et ville	76000	LE HAVRE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LANGLOIS	
Prénoms		Pascal	
Adresse	Rue	3, allée du Bassin	
	Code postal et ville	76210	SAINT JEAN DE LA NEUVILLE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 24 septembre 2002 Sylvie GUÉLIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.





**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

**I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare**

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 11764 filed on 24<sup>th</sup> September 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 15<sup>th</sup> DAY OF OCTOBER 2003

*A. P. Brown*

**A P BROWN**





NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL  
PROPERTY

---

# PATENT OF INVENTION

---

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

## OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 21 JUL. 2003

For the Director General of the  
National Institute for Industrial Property,  
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

---

NATIONAL  
INSTITUTE FOR  
INDUSTRIAL  
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/141102

---

### HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04  
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951



First filing

**INPI**

National  
Institute for  
Industrial Property  
26bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Telephone: 01 53 04 53 04  
Facsimile: 01 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION**  
**UTILITY CERTIFICATE**  
Intellectual Property Code - Book VI

*cerfa*  
No. 11354\*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

<b>DEPOSITION OF DOCUMENTS</b> <b>DATE 24 SEPT. 2002</b>  <b>PLACE 75 INPI PARIS</b>  <b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b> <b>GIVEN BY THE INPI 0211764</b>  <b>FILING DATE GIVEN</b> <b>BY THE INPI 24 SEPT. 2002</b>		<b>1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED</b>  LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
<b>Your references for this file</b> <i>(optional)</i> 12911-P1			
<b>Confirmation of a deposit by facsimile</b>		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
<b>2 NATURE OF THE APPLICATION</b>		<b>Mark one of the following 4 boxes</b>	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application <i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____ No. _____ Date _____	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____	
<b>3 TITLE OF THE INVENTION</b> (maximum 200 characters or spaces)  New process for the industrial synthesis of the methyl diester of 5-amino-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, and application to the synthesis of bivalent salts of ranelic acid their hydrates			
<b>4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION</b>		Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
<b>5 APPLICANT</b>		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. <i>(optional)</i>		01.55.72.60.00	
Facsimile no. <i>(optional)</i>		01.55.72.72.13	
E-mail address <i>(optional)</i>			



First filing

**INPI**National  
Institute for  
Industrial Property**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

<b>DEPOSITION OF DOCUMENTS</b> <b>DATE 24 SEPT. 2002</b> <b>PLACE 75 INPI PARIS</b> <b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b> <b>GIVEN BY THE INPI 0211764</b>		DB 540 W /260899	
<b>Your references for this file:</b> <i>(optional)</i>		12911-P1	
<b>6 AUTHORISED AGENT</b>			
Surname		JAGUELIN-GUINAMANT	
Forename		Sylvie	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Telephone no. <i>(optional)</i>		01.55.72.60.00	
Facsimile no. <i>(optional)</i>		01.55.72.72.13	
E-mail address <i>(optional)</i>			
<b>7 INVENTOR(S)</b>			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship	
<b>8 SEARCH REPORT</b>		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>9 REDUCTION IN FEES</b>		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention ( <i>attach a notice of non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit ( <i>attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference</i> )	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
<b>10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT</b> (Name and position of signatory)  (signature) Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer		<b>STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI</b>  [signature]	

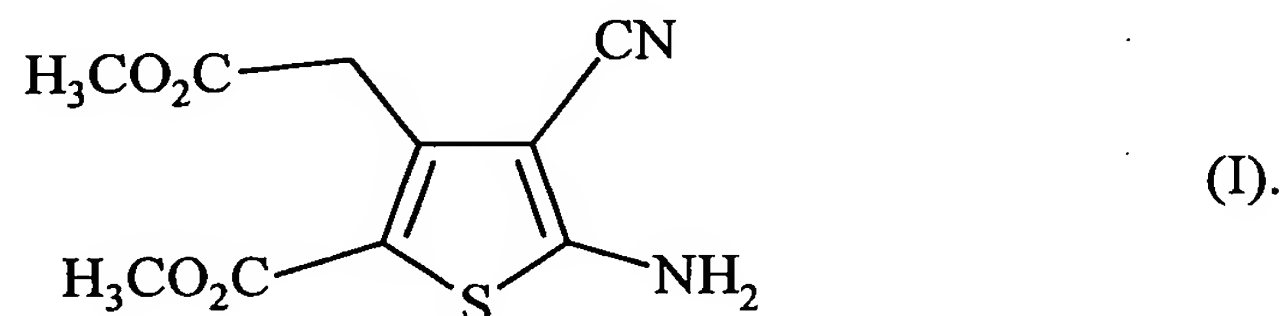
Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.



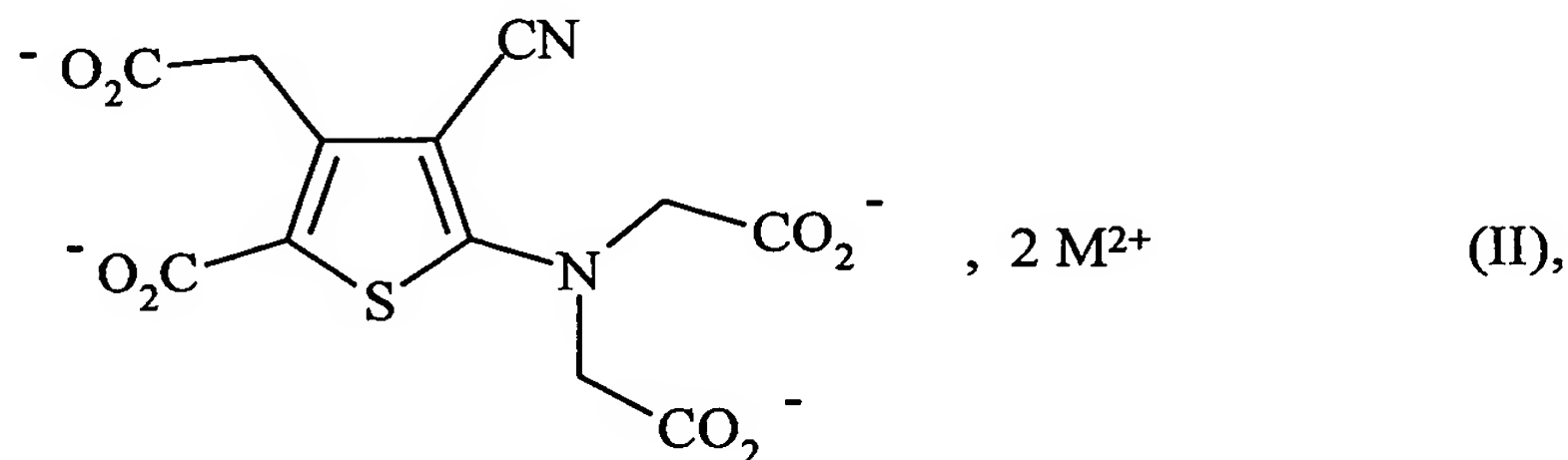


The present invention relates to a process for the industrial synthesis of the methyl diester of 5-amino-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid and to the application thereof in the industrial production of bivalent salts of ranelic acid and their hydrates.

More specifically, the present invention relates to a new process for the industrial synthesis of the compound of formula (I) :



The compound of formula (I) obtained according to the process of the invention is useful in the synthesis of ranelic acid, its strontium, calcium or magnesium salts of formula (II) :



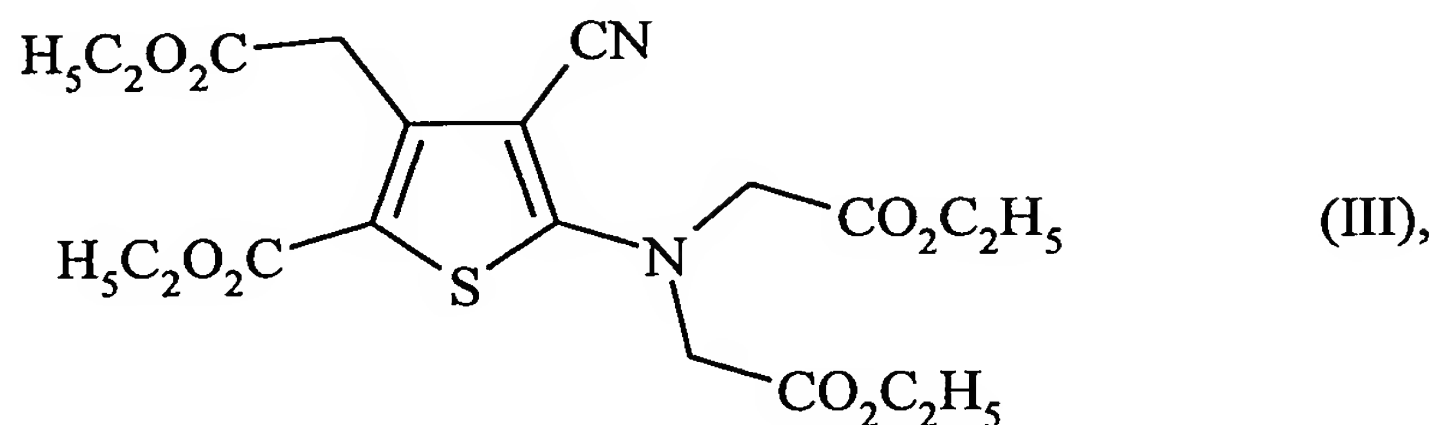
wherein M represents strontium, calcium or magnesium, and hydrates of the said salts.

The bivalent salts of ranelic acid have very valuable pharmacological and therapeutic properties, especially pronounced anti-osteoporotic properties, making these compounds useful in the treatment of bone diseases.

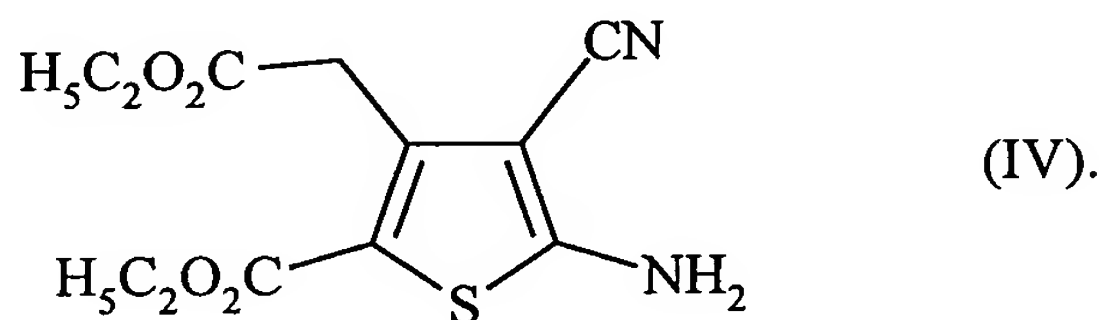
The bivalent salts of ranelic acid, and more especially strontium ranelate, the preparation thereof and the therapeutic use thereof have been described in the European Patent Specification EP 0 415 850.



That Patent Specification describes the synthesis of strontium ranelate starting from the ethyl tetraester of formula (III) :



which is itself obtainable starting from the ethyl diester of formula (IV) :



5

Synthesis of the intermediate of formula (IV) has been described in the publication Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792 and in the publication J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp. 39-46, by reaction between diethyl 3-oxoglutarate, malononitrile and sulphur in ethanol, in the presence of morpholine or diethylamine.

10

That process has the advantage of using readily accessible starting materials and of being simple to put into practice; however, when transferred to the scale of several hundred kilograms, it does not allow the compound of formula (IV) to be obtained in a yield greater than 70 %.

15

In view of the pharmaceutical interest of strontium ranelate and the tonnages produced, it has been important to be able to synthesise a diester of 5-amino-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid of excellent purity, in a yield of at least 77 %, which is reproducible on an industrial scale.

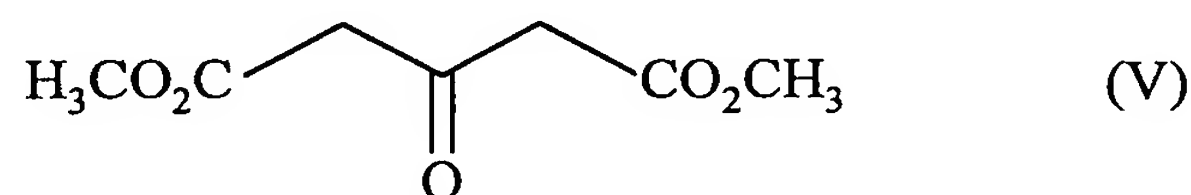


The Applicant has now developed an effective industrial synthesis process allowing the methyl diester of formula (I) to be obtained in a yield of at least 77 % and with a purity greater than 97 %.

The compound of formula (I) thereby obtained is especially useful in the synthesis of ranelic acid, its strontium, calcium or magnesium salts and hydrates of the said salts, more especially strontium ranelate and its hydrates, wherein it is reacted with an ester of bromoacetic acid to yield the corresponding tetraester, which is then converted into ranelic acid or into a strontium, calcium or magnesium salt thereof.

More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of the compound of formula (I),

which process is characterised in that dimethyl 3-oxoglutarate of formula (V) :



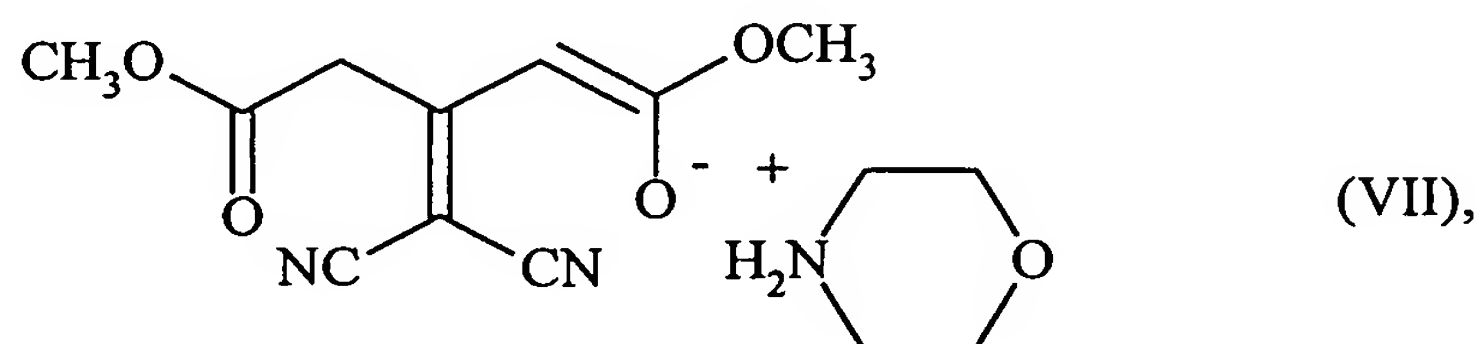
is reacted with malonitrile of formula (VI) :



in methanol,

in the presence of morpholine in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (V),

to yield the compound of formula (VII) :





which is then reacted with sulphur in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (V);

the reaction mixture is then heated at reflux;

and the compound of formula (I) thereby obtained is isolated by precipitation in the presence of water, followed by filtration.

The process, accordingly improved by the use of these very specific conditions, and especially by the intermediate formation of the compound of formula (VII), which can, if desired, be isolated, allows the compound of formula (I) to be obtained with excellent purity and in a yield of at least 77 % which is reproducible on the scale of several hundred kilograms, which represents a major gain in yield in view of the large tonnages of strontium ranelate produced.

The amount of methanol is preferably from 1 to 3 ml per gram of compound of formula (V).

The temperature of reaction between the compounds of formulae (V) and (VI) is preferably less than 50°C.

The reaction time at reflux after addition of the sulphur is preferably from 1 hour 30 minutes to 3 hours.

Methyl 5-amino-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate of formula (I) and the intermediate of formula (VII) are new compounds which are useful as synthesis intermediates in the chemical or pharmaceutical industry, especially in the synthesis of strontium ranelate, and accordingly form an integral part of the present invention.

The Examples hereinbelow illustrate the invention but do not limit it in any way.





**EXAMPLE 1 : Methyl 5-amino-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophene-carboxylate**

5 Introduce into a reactor 400 kg of dimethyl 3-oxoglutarate, 158 kg of malononitrile and 560 litres of methanol and then, whilst maintaining the temperature of the reaction mixture below 40°C, 199.6 kg of morpholine.

Then introduce 73.6 kg of sulphur and subsequently bring the mixture to reflux.

After reacting for 2 hours, stop refluxing and add water until precipitation occurs. Filter off the precipitate obtained, wash it and dry it.

10 Methyl 5-amino-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is thereby obtained in a yield of 77 % and with a chemical purity of 98 %.

**EXAMPLE 2 : Methyl 5-amino-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophene-carboxylate**

15 Introduce into a reactor 400 kg of dimethyl 3-oxoglutarate, 158 kg of malononitrile and 560 litres of methanol and then, whilst maintaining the temperature of the reaction mixture below 40°C, 199.6 kg of morpholine.

The compound of formula (VII) thereby obtained, or the addition salt of methyl 3-(dicyanomethylene)-5-hydroxy-5-methoxy-4-pentenoate with morpholine, is isolated by filtration after cooling of the mixture and is then reacted with 73.6 kg of sulphur in methanol.

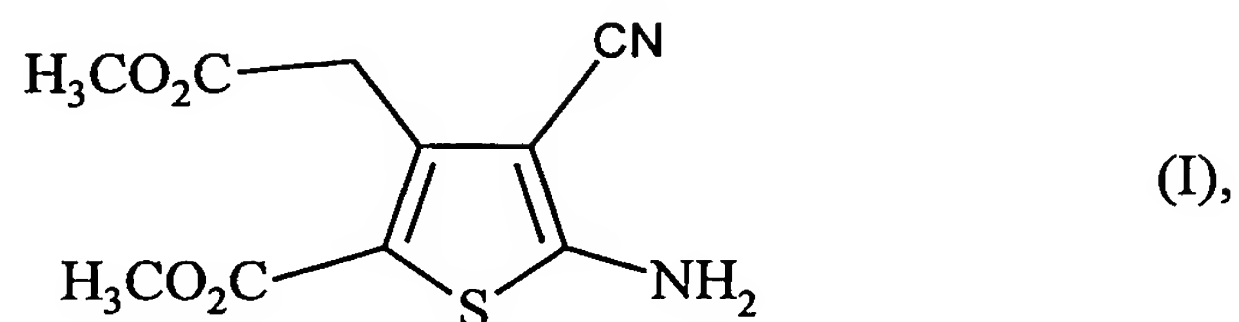
20 The mixture is then brought to reflux.

After reacting for 2 hours, stop refluxing and add water until precipitation occurs. Filter off the precipitate obtained, wash it and dry it.

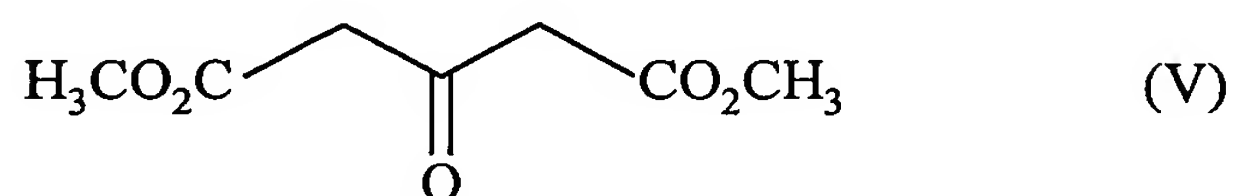


CLAIMS

1. Process for the industrial synthesis of the compound of formula (I) :



characterised in that dimethyl 3-oxoglutarate of formula (V) :



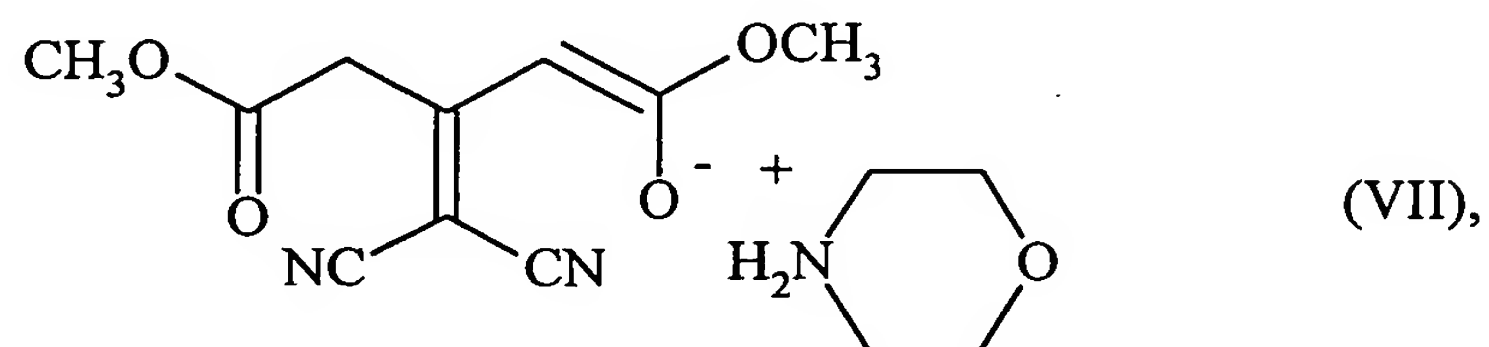
is reacted with malononitrile of formula (VI) :



in methanol,

in the presence of morpholine in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (V),

to yield the compound of formula (VII) :



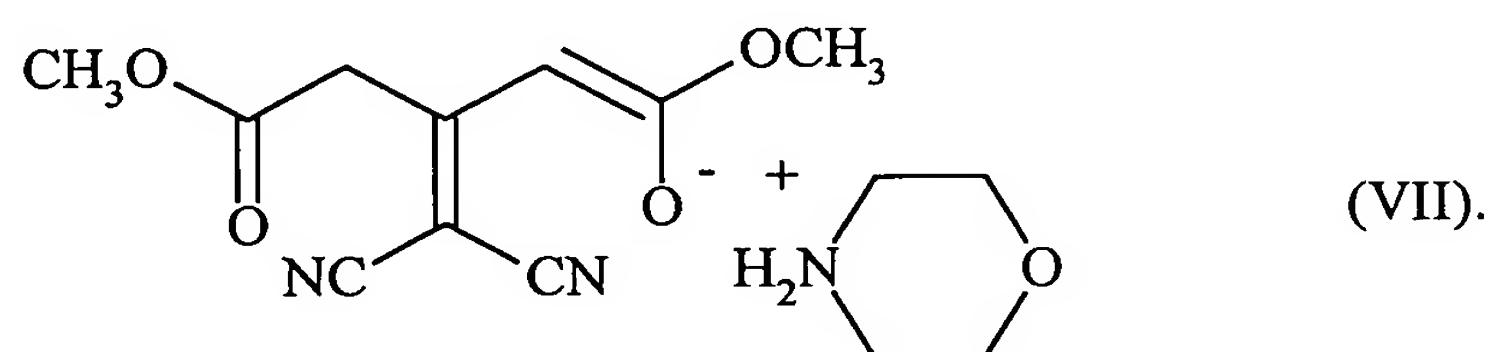


which is then reacted with sulphur in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (V);

the reaction mixture is then heated at reflux;

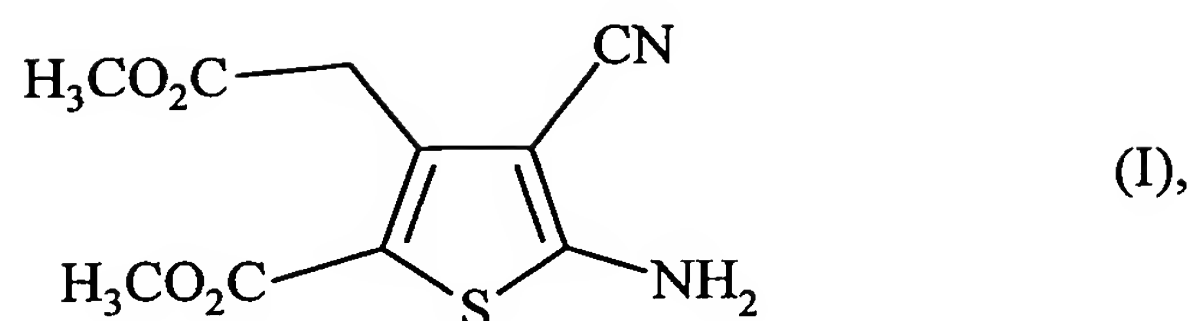
and the compound of formula (I) thereby obtained is isolated by precipitation in the presence of water, followed by filtration.

2. Synthesis process according to claim 1, characterised in that the amount of methanol is from 1 to 3 ml per gram of compound of formula (V).
3. Synthesis process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that the temperature of reaction between the compounds of formulae (V) and (VI) is less than 50°C.
4. Synthesis process according to any one of claims 1 to 3, characterised in that the reaction time at reflux after addition of the sulphur is from 1 hour 30 minutes to 3 hours.
5. Methyl 5-amino-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate.
6. The compound of formula (VII) :



7. Process for the synthesis of ranelic acid, its strontium, calcium or magnesium salts and hydrates of the said salts, starting from a compound of formula (I) :

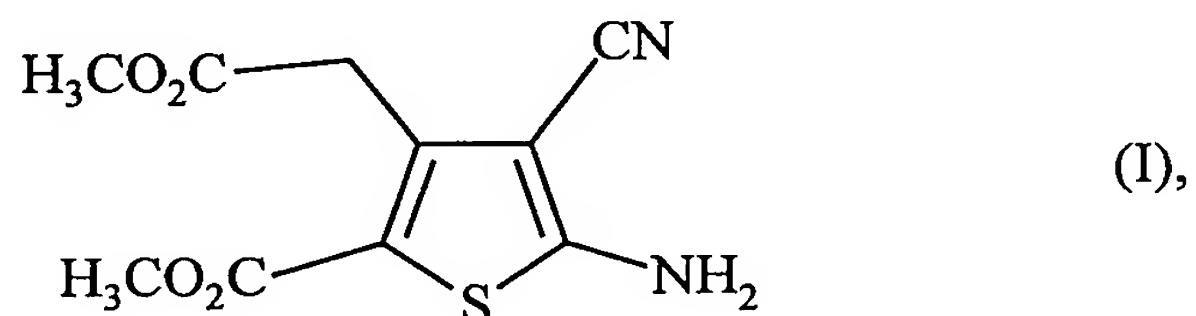




which is reacted with an ester of bromoacetic acid to yield the corresponding tetraester, which is converted into ranelic acid or a strontium, calcium or magnesium salt thereof,

5 characterised in that the compound of formula (I) is obtained by a synthesis process according to any one of claims 1 to 4.

8. Process for the synthesis of strontium ranelate and its hydrates, starting from a compound of formula (I) :



10 which is reacted with an ester of bromoacetic acid to yield the corresponding tetraester, which is converted into strontium ranelate, characterised in that the compound of formula (I) is obtained by a synthesis process according to any one of claims 1 to 4.





Received on 10/10/02

**INPI**

National  
Institute for  
Industrial Property

**PATENT OF INVENTION**  
**UTILITY CERTIFICATE**  
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa  
No. 11235\*02

PATENTS DEPARTMENT  
26bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Telephone: 01 53 04 53 04  
Facsimile: 01 42 93 59 30

**DECLARATION OF INVENTORSHIP**

**Page No. 1 / 1**

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		12911-P1	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0211764	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New process for the industrial synthesis of the methyl diester of 5-amino-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, and application to the synthesis of bivalent salts of ranelic acid their hydrates			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		VAYSSE-LUDOT	
Forenames		Lucile	
Address	Street	150, route de Rançon	
	Postal code and town	76490	SAINT-WANDRILLE-RANCON (France)
Belonging company (optional)			
Surname		LECOUVE	
Forenames		Jean-Pierre	
Address	Street	93, rue du Docteur Vigné	
	Postal code and town	76000	LE HAVRE (France)
Belonging company (optional)			
Surname		LANGLOIS	
Forenames		Pascal	
Address	Street	3, allée du Bassin	
	Postal code and town	76210	SAINT JEAN DE LA NEUVILLE (France)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 24 September 2002 [signature] Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

